

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 02 SEP 2004

WIPO

PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

**ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY**

Ügyszám: P0302174

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

RICHTER Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 07. 10. napján 26119/03 iktatószám alatt,

Eljárás királisan tiszta N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (Nateglinid)  
és kristálmódosulatainak előállítására

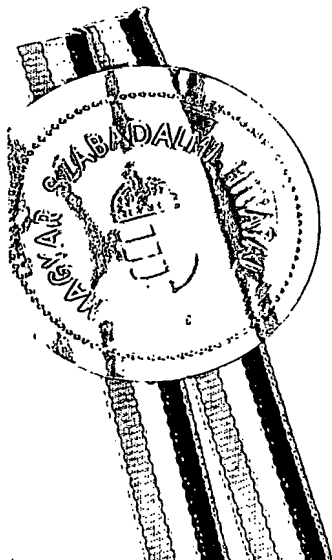
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben  
megegyezik.

Budapest, 2004. év 07. hó 23. napján

A kiadmány hitelül: Szábo Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



P 0 3 0 2 1 7 4

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

## SZOLGÁLATI TALÁLmány

Eljárás királisan tiszta N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin  
(Nateglinid) és kristálmódosulatainak előállítására

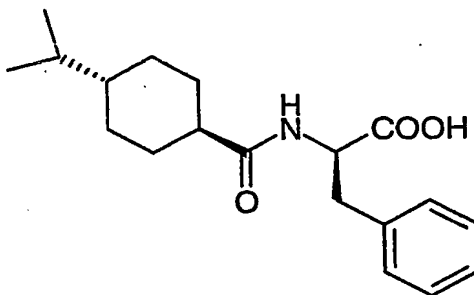
Bejelentő: Richter Gedeon Rt., Budapest

Feltalálók:

Dr. Gazdag Mária	5 %
Dr. Gizur Tibor	60 %
dr. Hegedűs Béla	5 %
Szemző Attila	15 %
Tárkányi Gábor	5 %
Törley József	5 %
Zsoldos Zoltánné Babják Mónika	5 %

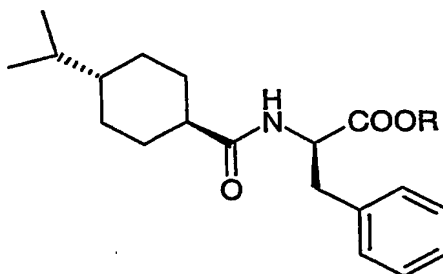
Bejelentés napja: 2003. július

A találmány tárgya „G” kristálmódosulatú, I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexánkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid) és előállítási eljárása, továbbá eljárás „H” kristálmódosulatú nateglinid előállítására alacsonyabb olvadáspontú módosulatokból és eljárás királisan tiszta nateglinid



I.

előállítására a II. képletű vegyület



II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil csoport vagy hidrogén atom;

lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból sav célszerű hozzáadással történő felszabadítás útján.

Ismert, hogy a Nateglinid a kettes típusú diabetesz kezelésére szolgáló készítmény hatóanyaga (J. Med. Chem. 32 1436 (1989)). A termék és két kristálmódosulatának (instabil „B” forma (op. 127-129 °C) és a stabil „H” forma (op. 139 °C)) előállítási eljárása a szakirodalomból ismert.

A J. Med. Chem. 32 1436 (1989) szerinti leírás a 127-129 °C olvadáspontú „B” kristályforma előállítását ismerteti. A reakció során mindig ez a termék keletkezik.

Az US 5 488 150 sz. találmányi bejelentésben a szerzők ismertetik a „H” módosulat előállítását az instabil „B” módosulatból. Az átalakítást vizes szerves oldószerekben (aceton, acetonitril, alkoholok) 24 órán keresztül történő kevertetéssel végzik. Ennek az eljárásnak az a hátránya, hogy a kiszerelt készítményben található, stabil „H” módosulatot külön műveletben állítják elő, hosszú műveleti idő alatt, továbbá a „B” módosulat nehezen szűrhető, ami ipari eljárás esetén súlyos hátrányt jelent. Ezenfelül a vizes rendszer alkalmazása megnehezíti a szerves oldószer regenerálását.

A J. Med. Chem. 32 1436 (1989) szerint, valamint az US 4 816 484 számú szabadalmi leírás alapján a terméket nateglinid-metil-észter lúgos hidrolízisével, majd a kapott alkáli sóból ásványi savval történő felszabadítással állítják elő. Az előbb ismertetett eljárások nem említik a kapott termék királis tisztaságát, mely az enantiomerek eltérő biológiai hatása miatt rendkívül lényeges lehet és emiatt törekedni kell a végtermékben ezen szennyező minimalizálására.

A kémiai irodalomból ismert tény, hogy az  $\alpha$ -aminosavak, illetve a dipeptidek királis szénatomja lúgos közegben kisebb-nagyobb mértékben racemizációra hajlamos. E racemizációra való hajlamuk olyan nagy, hogy még az igen gyengén bázikus bárium-hidroxiddal [Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. 33 173 (1901)], illetve a kalcium-hidroxiddal is bekövetkezik. A fenti folyamat okozza a nateglinid végtermék enantiomer szennyeződését is.

Az US 4 816 484 számú szabadalmi leírásban ismertetett eljárást reprodukálva a termékben 0,2-0,3% enantiomer szennyezést mértünk, mely ma már nem felel meg a gyógyszer hatóanyagok tisztaságára vonatkozó szigorú gyógyszerkönyvi követelményeknek, illetve hatásági előírásoknak és minőségi irányelveknek, melyek szerint a királis szennyezés mennyisége maximum 0,1 % lehet. Ezért a fenti eljárással előállított termék további tisztításra szorul, melyet azonban csak többszöri, nagyon híg oldatból történő átkristályosítással és igen alacsony (10-20%) hozammal tudtunk elvégezni.

Egy lehetséges másik tisztítási mód az enantiomer szennyezőre számított királis segédanyag alkalmazása. Ez utóbbi azonban jelentős költség és műveleti idő növekedéssel járna, ezért ipari szintézis esetén nem érdemes alkalmazni.

A találmány célja tehát egy olyan eljárás kidolgozása, amely ipari méretben is alkalmas királisan tiszta nateglinid előállítására magas hozammal és rövid reakcióidő alatt, továbbá a gyógyszerkészítményhez szükséges „H” kristályforma előállítására, vagy ennek más módosulatokból történő előállítására.

Kísérleteink során meglepő módon tapasztaltuk, hogy ha a nateglinid sójából történő felszabadítását vízzel elegyedő szerves oldószerben, 20 °C alatt végezzük, akkor egy új, az irodalomból eddig nem ismert, 100-109 °C olvadáspontú kristálmódosulat („G” módosulat) keletkezik, amely az eddig ismert módosulatoknál kedvezőbb szűrési tulajdonsággal rendelkezik.

A fenti „G” módosulatot vizes szerves oldószer alkalmazása nélkül átalakíthatjuk „H” kristályformájú terméké alkánokban vagy cikloalkánokban, pl. n-hexánban vagy n-heptánban történő forralással.

Kísérleteink során meglepő módon tapasztaltuk továbbá, hogy ha a nateglinid-alkil-észter lúgos hidrolízise végén keletkezett alkáli sóból, vagy enantiomer szennyeződést tartalmazó nateglinid alkáli sójából a terméket nem egy lépésben szabadítjuk fel ekvivalens mennyiségű ásványi savval, hanem a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük oly módon, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk, majd a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, akkor az így kapott keverékhez további ásványi savat adva, királisan tiszta, enantiomer szennyezőt nem tartalmazó nateglinidet tudunk előállítani. A nateglinid sójából történő felszabadítása során, a hőmérséklettől függően különböző kristálmódosulatot tudunk előállítani.

Meglepő módon tehát, egy anyag alkáli sójának oldatához ásványi savat adva nem azzal ekvivalens mennyiségű sav, hanem sav-só keverék válik ki. Ugyancsak meglepő az is, hogy az enantiomer szennyezőt tartalmazó nateglinid-sóból akirális sav alkalmazásával, királis segédanyag hozzáadása nélkül, tiszta, enantiomer szennyezőt nem tartalmazó terméket tudunk felszabadítani. A fenti

eljárással tehát elkerülhető az igen bonyolult, költséges, többször ismétlendő nagyon híg oldatból történő átkristályosítás, amely nem is minden esetben eredményezett megfelelő királis tisztaságú terméket.

Kísérleteink során sikerült továbbá az enantiomer szennyeződést tartalmazó nateglinid tisztítása is oly módon, hogy az enantiomer szennyeződést tartalmazó termékhez lúgot adva, a kapott sóból a terméket nem egy lépésben szabadítjuk fel ekvivalens mennyiségű ásványi savval, hanem a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük úgy, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk, majd a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, és az így kapott keverékhez további ásványi savat adva, királisan tiszta nateglinidet tudunk előállítani.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás I. képletű vegyület (nateglinid) kristálmódosulatainak előállítására a II. képletű vegyület lúgos kezelése után kapott termék alkáli sójából való felszabadításával oly módon, hogy a savas felszabadítást szobahőmérséklet alatt végezzük, előnyösen  $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérséklet tartományban, így a nateglinid „G” kristály módosulatát kapjuk, illetve a savas felszabadítást szobahőmérséklet felett végezve, előnyösen  $65\text{ }^{\circ}\text{C} - 70\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérséklet tartományban, a nateglinid „H” kristály módosulatát kapjuk. A találmány tárgya az irodalomból eddig nem ismert „G” kristálmódosulatú nateglinid is.

A találmány további tárgya eljárás királisan tiszta I. képletű vegyület (nateglinid) előállítására a II. képletű vegyület lúgos kezelése után kapott termék alkáli sójából való felszabadításával oly módon, hogy a felszabadítást ekvivalens mennyiségű ásványi sav több részletben, előnyösen két részletben történő adagolásával végezzük (szelektív kicsapás), azaz először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk és a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, majd az így kapott keverékhez további ásványi savat adva, királisan tiszta nateglinidet állítunk elő.

Ugyancsak tárgya a találmánynak az alacsonyabb olvadáspontú módosulatok átalakítása stabil „H” kristályformába.

A találmány szerinti eljárásban célszerűen úgy járunk el, hogy nateglinid-metilésztert vizes alkanolban 1-1,5 ekvivalens alkáli-hidroxiddal, előnyösen 1,2 ekvivalens nátrium-hidroxiddal 15-30 °C-on hidrolizáljuk, majd a kapott alkáli sót tartalmazó oldatot először a bázis feleslegre és 0,4-0,6 ekvivalensnyi észterre számított ásványi savval kezeljük. Az így nyert nateglinid és alkáli sójának keverékét szűrőssel izoláljuk, majd feloldjuk és megfelelő hőmérsékletre melegítjük, - a stabil "H" forma előállításánál 65-70 °C-ra - majd ezen a hőmérsékleten végezzük a vizes ásványi savval történő savfelszabadítást. A kivált terméket szűrőssel izoláljuk, és 50-60 °C-on szárítjuk.

Abban az esetben, ha az irodalomból eddig nem ismert, „G” módosulatot állítjuk elő, a sav felszabadítást 20 °C alatt végezzük, a szárítást pedig 30-35 °C-on. Az irodalomból ismert "B" módosulat előállításánál a savanyítást 30-35 °C-on végezzük, a szárítást 40-45 °C-on.

Az alacsonyabb olvadáspontú módosulatokat vizes oldószer alkalmazása nélkül, alkánokban, cikloalkánokban, pl. n-hexánban, vagy n-heptánban rövid ideig történő forralással alakítjuk át stabil "H" kristály módosulatú terméké.

Az eljárás során alkalmazott lúg lehet alkálifém-hidroxid, előnyösen nátrium-, kálium-, vagy lítium-hidroxid, legelőnyösebben nátrium-hidroxid.

Az eljárás során alkalmazott ásványi sav lehet sósav, kénsav, előnyösen sósav.

A királisan szennyezett termék tisztítását oly módon végezzük, hogy ekvivalens mennyiségű alkáli-hidroxidot adunk hozzá, metanolban feloldjuk, majd a fent leírt szelektív kicsapást alkalmazzuk.

A találmány szerinti termék királis tisztasága nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) és NMR spektroszkópiás módszerrel gyorsan, egyszerűen és pontosan meghatározható. Az általunk kidolgozott módszer szerint a végterméket alkalmas oldószerkeletben feloldva ( $\text{CCl}_4$ :  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ =5:7 térfogatarányban), annak  $^1\text{H}$ -NMR spektrumát az alábbiakban megadott módon

felvéve a végtermék enantiomer aránya külső királis segédanyag hozzáadása nélkül megállapítható, a végtermék enantiomerek  $^1\text{H-NMR}$  jeleinek enantiomer-önfelismerés okozta elkülönülése miatt.

A találmány szerinti eljárás előnye, hogy egyszerű módon, többszöri tisztítási művelet nélkül, jó hozammal királisan tiszta termék és tetszés szerinti módosulat állítható elő, továbbá a sav felszabadítás hőmérsékletének változtatásával egy új kristálmódosulat, a kedvező szűrési tulajdonságú „G” módosulat is előállítható. Ezen túlmenően, az alacsony olvadáspontú módosulatok „H” módosulattá való alakításához nem alkalmazunk vizes-szerves oldószer elegyet, így a szerves oldószer regenerálása egyszerűen megoldható.

A mellékelt (1.-4.) ábrák a különböző kristálmódosulatok részletes bemutatására szolgálnak:

- Az 1. ábrán látható a találmány szerinti nateglinid G-kristálmódosulatának Raman spektruma;
- a 2. ábrán látható a találmány szerinti nateglinid G-kristálmódosulatának IR spektruma;
- a 3. ábrán láthatóak a nateglinid H-, B-, és G-kristálmódosulatainak IR spektrumai (az ábrán a módosulatokat 1. 2. és 3. számmal jelölve);
- a 4. ábrán láthatóak a nateglinid H-, B-, és G-kristálmódosulatainak Raman spektrumai (az ábrán a módosulatokat 1. 2. és 3. számmal jelölve).

Az alábbiakban megadjuk a módosulatok spektroszkópai leírását, aláhúzással jelölve az intenzív sávokat ( $\text{cm}^{-1}$ ):

Nateglinid H-módosulat:

IR: 3315, 3065, 3031 2926, 2861, 1714, 1650, 1541, 1446, 1425, 1292, 1214, 1187, 934, 756, 742, 700, 558

Raman: 3059, 2935, 2902, 2862, 2844, 1652, 1606, 1587, 1463, 1443, 1337, 1310, 1208, 1158, 1080, 1004, 950, 884, 828, 811, 794, 748, 623, 494, 408, 263



Nateglinid B-módosulat:

IR: 3313, 3064, 3028, 2934, 2858, 1732, 1706, 1648, 1536, 1446, 1386,  
1298, 1217, 1178, 1078, 934, 755, 702, 569, 498

Raman: 3055, 3040, 2936, 2903, 2866, 1735, 1650, 1606, 1586, 1462,  
1442, 1333, 1209, 1158, 1081, 1004, 911, 880, 832, 805, 750, 732, 623, 577, 499,  
474, 268

Nateglinid G-módosulat:

IR: 3313, 3064, 3031, 2934, 2856, 1763, 1735, 1648, 1614, 1533, 1448,  
1386, 1368, 1216, 1180, 1113, 1081, 934, 750, 700, 574, 491

Raman: 3057, 2938, 2868, 1762, 1710, 1651, 1606, 1586, 1462, 1442,  
1339, 1207, 1182, 1158, 1085, 1004, 949, 885, 822, 793,

A királis tisztaság mérését az alábbi HPLC módszerrel végezzük:

Oszlop: CHIRALCEL OD-RH 150x4,6 mm, 5 $\mu$ l

Eluens: 0,1 M K-hexafluoro-foszfát puffer : metanol= 30:70

Áramlási sebesség: 0,3 ml/perc

Hőmérséklet: 40 °C

Detektálás: 214 nm

Injektált térfogat: 20  $\mu$ l

Mintaoldat készítés: A vizsgálandó mintából az eluensben oldva 1 mg / 5 ml koncentrációjú oldatot készítünk.

Az enantiomerarány mérését az alábbi  $^1\text{H}$ -NMR módszerrel mérjük:

Mérési frekvencia: 500 MHz

Oldószer:  $\text{CCl}_4:\text{CD}_2\text{Cl}_2= 7:5$  v/v

Referens:  $\delta_{\text{CD}_2\text{Cl}_2}=5,32$  ppm

Hőmérséklet: 21,5 C°

Mérési körülmények: 22 mg végterméket 1,3 ml fenti oldószerben oldunk, ebből 0,7 ml-t kivéve szűrés nélkül mérünk. 4,8 ppm-nél 10 db-es CW lecsatolást alkalmazunk. Az enantiomer arányt a 3,08-3,17 ppm között elhelyezkedő jelcsoporton dekonvolúciós módszerrel meghatározzuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon mutatjuk be:

1. példa: Királisan tiszta „G” kristálmódosulatú nateglinid előállítása

Egy 1l-es négynyakú lombikot felszerelünk lengőlapátos keverővel, hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel. Bemérünk 200 g (250 ml) metanolt és 33,1 g (0,1 mól) nateglinid-metil-észtert. A kapott szuszpenzióhoz hideg vizes hűtés alkalmazásával 20-25 °C között hozzácsepegtetjük 4,8 g (0,12 mól) nátrium-hidroxid 110 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 4 órán át kevertetjük 20-25 °C között. A szuszpenzió ez idő alatt oldattá válik. Az észter elreagálása után az oldatból a kevés szilárd maradékot kiszűrjük, majd a szűrlethez 10-15 C°-on 6,9 g (5,85 ml; 0,07 mól) cc. sósav 5,5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. A kapott sűrű szuszpenziót félórán át kevertetjük 13-18 C°-on, majd szűrjük. A kiszűrt anyagot 43 g (50 ml) metanol-víz 2:1 térfogatarányú elegyével (26,3 g metanol, 16,7 g víz), majd 200 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot 514 g (650 ml) metanolban 25-30 C°-on feloldjuk, majd 15-20 C°-ra hűtve 5,5 g, (4,7 ml; 0,056 mól) cc. sósav 5 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá oly módon, hogy adagolás után az oldat pH-ja 2-3 között legyen. Tíz perc utókeverés után 750 ml 5 C°-os vizet adunk hozzá, majd 20 percig kevertetjük a kivált szuszpenziót. A terméket kiszűrjük, majd 200 ml vízzel mossuk.

Infralámpa alatt 30-35 °C-on szárítjuk.

Termelés: 26,3 g (94,4%) G-kristálmódosulatú nateglinid

Olvadáspont: 100-109 °C

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

## 2. példa: : Királisan tiszta, „H” kristálmódosulatú nateglinid előállítása

Egy 1l-es négynyakú lombikot felszerelünk lengőlapátos keverővel, hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel. Bemérünk 200 g (250 ml) metanolt és 33,1 g (0,1 mól) nateglinid-metil-észtert. A kapott szuszpenzióhoz hideg vizes hűtés alkalmazásával 20-25 °C között hozzácsepegtetjük 4,8 g (0,12 mól) nátrium-hidroxid 110 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 4 órán át kevertetjük 20-25 °C között. A szuszpenzió ez idő alatt oldattá válik. Az észter elreagálása után az oldatból a kevés szilárd maradékot kiszűrjük, majd a szűrlethez 10-15 C°-on 6,9 g (5,85 ml; 0,07 mól) cc. sósav 5,5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. A kapott sűrű szuszpenziót fél órán át kevertetjük 13-18 C°-on, majd szűrjük. A kiszűrt anyagot 43 g (50 ml) metanol-víz 2:1 térfogatarányú elegyével (26,3 g metanol, 16,7 g víz), majd 200 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot 514 g (650 ml) metanolban 50-60 C°-on feloldjuk, majd ezen a hőfokon 5,5 g (4,7 ml; 0,056 mól) cc. sósav 5 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá oly módon, hogy adagolás után az oldat pH-ja 2-3 között legyen. Tíz perc utókeverés után 750 ml vizet adunk hozzá a fenti hőfokon, majd 20 percig kevertetjük a kivált szuszpenziót a fenti hőfokon. A terméket kiszűrjük, majd 200 ml vízzel mossuk.

Infralámpa alatt 60-70 °C-on szárítjuk.

Termelés: 26,3 g (94,4%) H-kristály módosulatú nateglinid

Olvadáspont: 138-139 °C

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

## 3. példa: Királisan tiszta, „H” kristálmódosulatú nateglinid előállítása G-módosulaton keresztül

Egy 1l-es négynyakú lombikot felszerelünk lengőlapátos keverővel, hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel. Bemérünk 200 g (250 ml) metanolt és 33,1 g (0,1 mól) nateglinid-metil-észtert. A kapott szuszpenzióhoz hideg vizes hűtés alkalmazásával 20-25 °C között hozzácsepegtetjük 4,8 g (0,12 mól) nátrium-hidroxid 110 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 4 órán át kevertetjük 20-25 °C

között. A szuszpenzió ez idő alatt oldattá válik. Az észter elreagálása után az oldatból a kevés szilárd maradékot kiszűrjük, majd a szűrlethez 10-15 °C-on 6,9 g (5,85 ml; 0,07 mól) cc. sósav 5,5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük. A kapott sűrű szuszpenziót fél órán át kevertetjük 13-18 °C-on, majd szűrjük. A kiszűrt anyagot 43 g (50 ml) metanol-víz 2:1 térfogatarányú elegyével (26,3 g metanol, 16,7 g víz), majd 200 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot 514 g (650 ml) metanolban 25-30 °C-on feloldjuk, majd 15-20 °C-ra hűtve 5,5 g, 4,7 ml (0,056 mól) cc. sósav 5 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá oly módon, hogy adagolás után az oldat pH-ja 2-3 között legyen. Tíz perc utókeverés után 750 ml vizet adunk hozzá a fenti hőfokon, majd 20 percig kevertetjük a kivált szuszpenziót. A G módosulatú nateglinid kristályokat kiszűrjük, majd 200 ml vízzel mossuk.

A nuccsnedves anyagot gömblombikba tesszük és 513 g (750 ml) n-heptánnal 1,5 órán át forraljuk keverés közben. A szuszpenziót 20-25 °C-ra hűtjük és 20 percig ezen a hőfokon kevertetjük. A terméket szűrjük és 2 x 68 g; 2 x 100 ml n-heptánnal mossuk. Infralámpa alatt 50 °C-on szárítjuk.

Termelés: 25,68 g (80,9 %) H-kristály módosulatú nateglinid

Olvadáspont: 139-140 °C

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

#### 4. példa: Enantiomer szennyezőt tartalmazó nateglinid tisztítása

Feloldunk 6,34 g (0,02 mól) 98%-os királis tisztaságú nateglinidet 50 ml metanolban. Hozzáadjuk 0,8 g (0,02 mól) nátrium-hidroxid 22 ml vízzel készült oldatát. A kapott oldathoz 10-15 °C-on 0,83 ml cc.sósav és 1 ml víz elegyét csepegtetjük. Harminc perc keverés után a kivált anyagot kiszűrjük, 25 ml metanol-víz 2:1 térfogat arányú eleggyel, majd 50 ml vízzel mossuk. A nedves anyagot feloldjuk 130 ml metanolban és 0,83 ml cc.sósav és 1 ml víz elegyét adagoljuk hozzá. Tíz perc kevertetés után 150 ml vizet adunk hozzá, majd 20 percig tovább kevertetjük. A terméket szűrjük, vízzel mossuk. Szuszpendáljuk 100

ml n-heptánban, majd másfél órán át forraljuk. Lehűtés után szűrjük. 50 °C-on szárítjuk.

Termelés: 4,2 g (66,4 %)

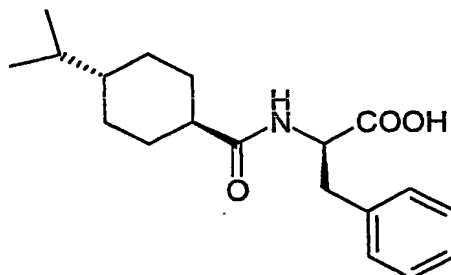
Olvadáspont: 139-140 C°

Enantiomer szennyezés (az említett HPLC-s módszerrel) nem mutatható ki.

Összes egyéb szennyezés mennyisége 0,1 % alatt.

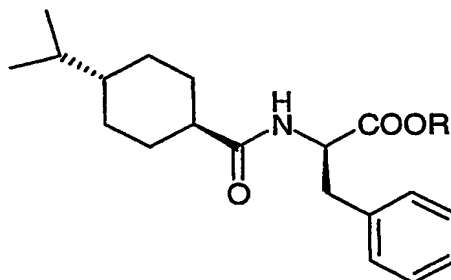
## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

„G” kristálmódosulatának előállítására, a II. képletű



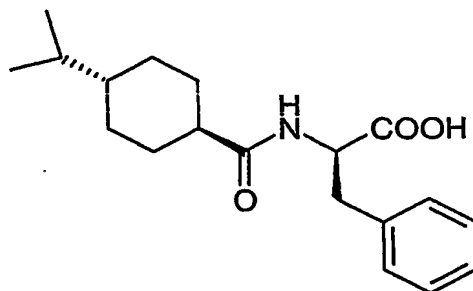
II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil csoport, vagy hidrogén atom

vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból savval való felszabadítás útján azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást szobahőmérséklet alatti hőmérséklet tartományban végezzük, előnyösen  $0^{\circ}\text{C}$  -  $20^{\circ}\text{C}$  hőmérséklet tartományban.

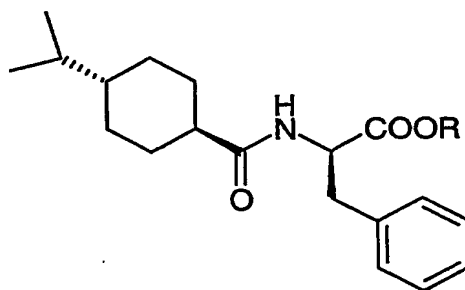
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során vízzel elegyedő szerves oldószert alkalmazunk, előnyösen vizes metanolt, még előnyösebben 20-50 térfogatszázalék vizet tartalmazó metanolt.

3. Eljárás I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

„H” kristálmódosulatának előállítására, a II. képletű



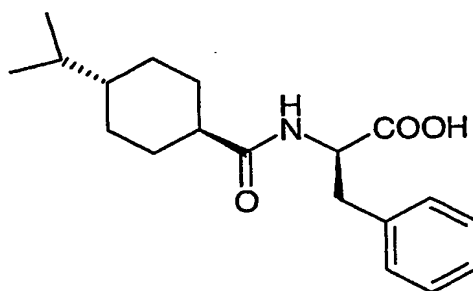
II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil csoport, vagy hidrogén atom

vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból savval való felszabadítás útján, azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást szobahőmérséklet felett végezzük, előnyösen 65-70°C hőmérséklet tartományban.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során vízzel elegyedő szerves oldószert alkalmazunk, előnyösen vizes metanolt, még előnyösebben 20-50 térfogatszázalék vizet tartalmazó metanolt.

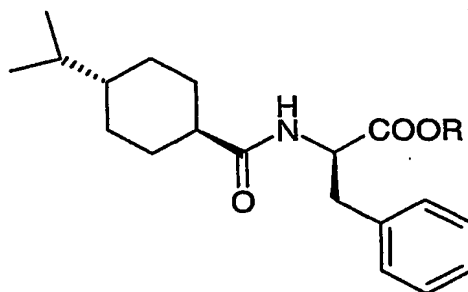
5. Nateglinid „G” módosulatú kristályai, azzal jellemezve, hogy
- (a) olvadáspontja: 100-109°C
  - (b) IR spektrumán az intenzívebb sávok helye  $\text{cm}^{-1}$ -ben: 1763, 1735, 1614, 1533, 1180, 750, 574 és 491;
  - (c) Raman spektrumán az intenzívebb sávok helye  $\text{cm}^{-1}$ -ben: 1762, 1710, 1182, 822.
6. Eljárás "H" kristálmódosulatú nateglinid előállítására azzal jellemezve, hogy az alacsonyabb olvadáspontú módosulatot, illetve módosulatok keverékét alkánokban, előnyösen n-hexánban, vagy n-heptánban rövid ideig történő forralással alakítjuk át a stabil „H” formájú terméké.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy „G” kristálmódosulatú nateglinidből indulunk ki.
8. Eljárás királisan tiszta I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

előállítására, a II. képletű



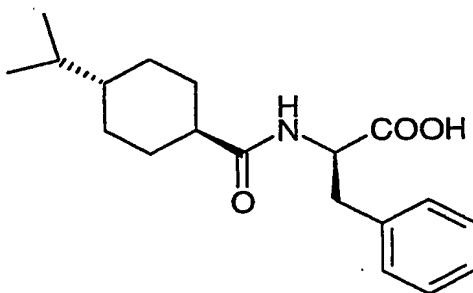


II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú ( $C_1-C_4$ ) alkil csoport, vagy hidrogén atom

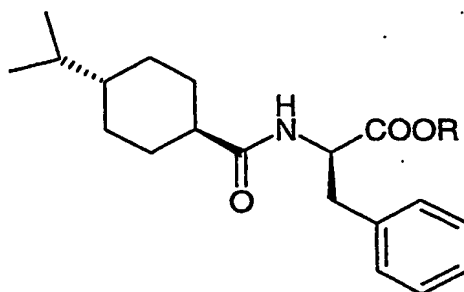
vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból ásványi savval való felszabadítás útján azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük oly módon, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk és a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, majd az így kapott keverékhez további ásványi savat adunk.

9. Az 8. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során vízzel elegyedő szerves oldószert alkalmazunk, előnyösen vizes metanolt, még előnyösebben 20-50 térfogatszázalék vizet tartalmazó metanolt.
10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás királisan tiszta I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexilkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid)



I.

kristálmódosulatainak előállítására, a II. képletű



II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú ( $C_1-C_4$ ) alkil csoport, vagy hidrogén atom

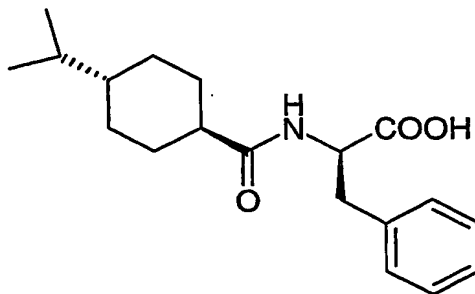
vegyület lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból ásványi savval való felszabadítás útján azzal jellemezve, hogy a savas felszabadítást két részletben történő sav hozzáadással végezzük oly módon, hogy először ekvimolárisnál kevesebb savat adagolunk és a keletkező nateglinid és alkáli sójának keverékét izoláljuk, majd az így kapott keverékhez további ásványi savat adunk.

11. Az 1. 3. vagy 8. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a nateglinid alkáli sójából történő felszabadításához első részletként a bázis feleslegre és 0,4-0,6 ekvivalens II. képletű vegyületre számított savat adagolunk.

  
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYÁR R.T.

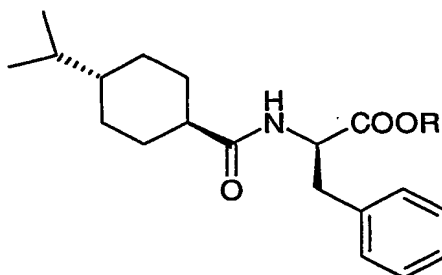
## Kivonat

A találmány tárgya „G” kristálmódosulatú, I. képletű N-(transz-4-izopropil-ciklohexánkarbonil)-D-fenilalanin (nateglinid) és előállítási eljárása, továbbá eljárás „H” kristálmódosulatú nateglinid előállítására alacsonyabb olvadáspontú módosulatokból, és eljárás királisan tiszta nateglinid



I.

előállítására a II. képletű vegyület



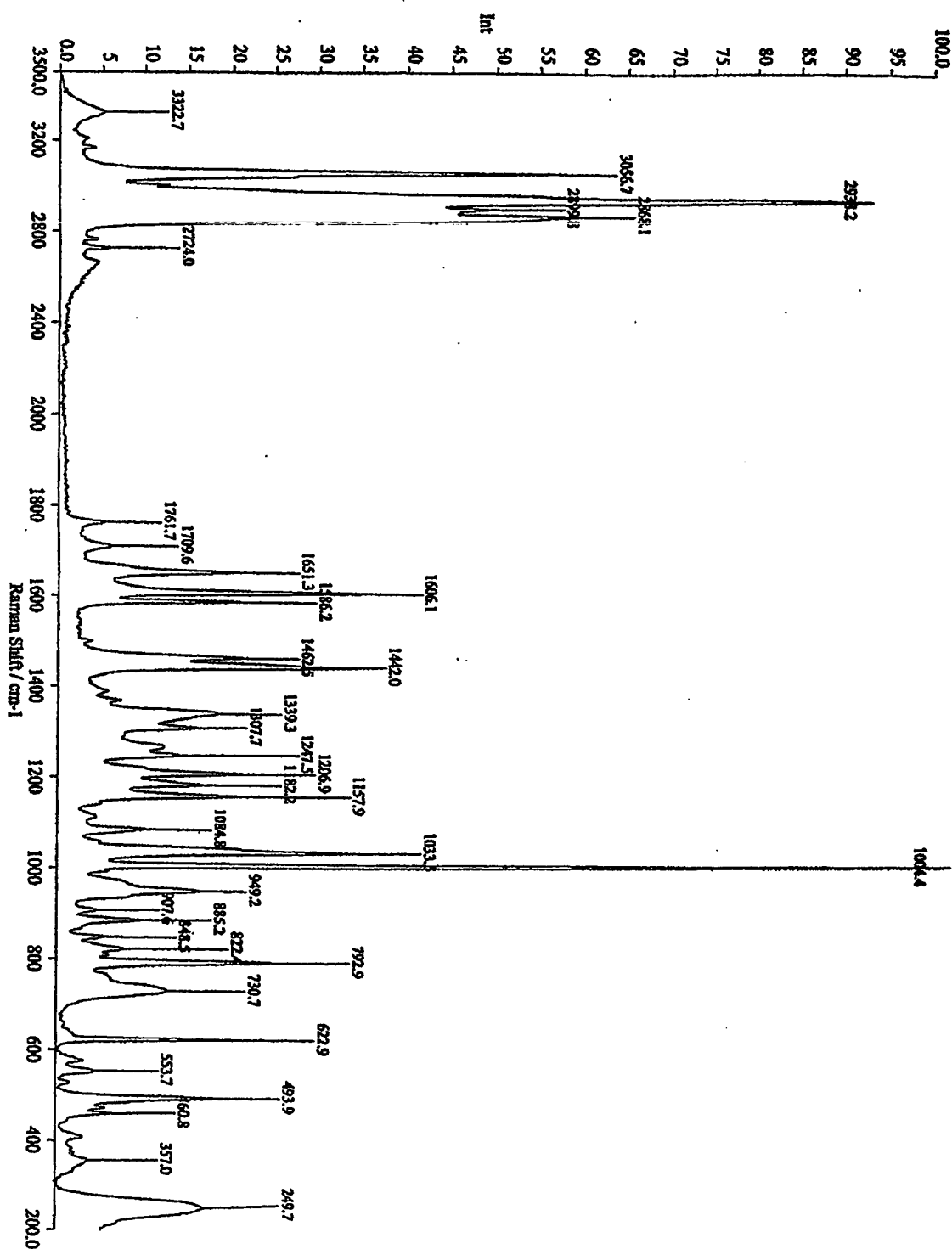
II.

ahol R jelentése: rövid szénláncú ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil csoport vagy hidrogén atom;

lúgos kezelése majd a kapott alkáli sóból sav célszerű hozzáadással történő felszabadítás útján.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32  
 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62  
 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1/4



1. ábra

*Richter*  
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.

## 2/4

2. ábra

*L. P. J.*  
**RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.**

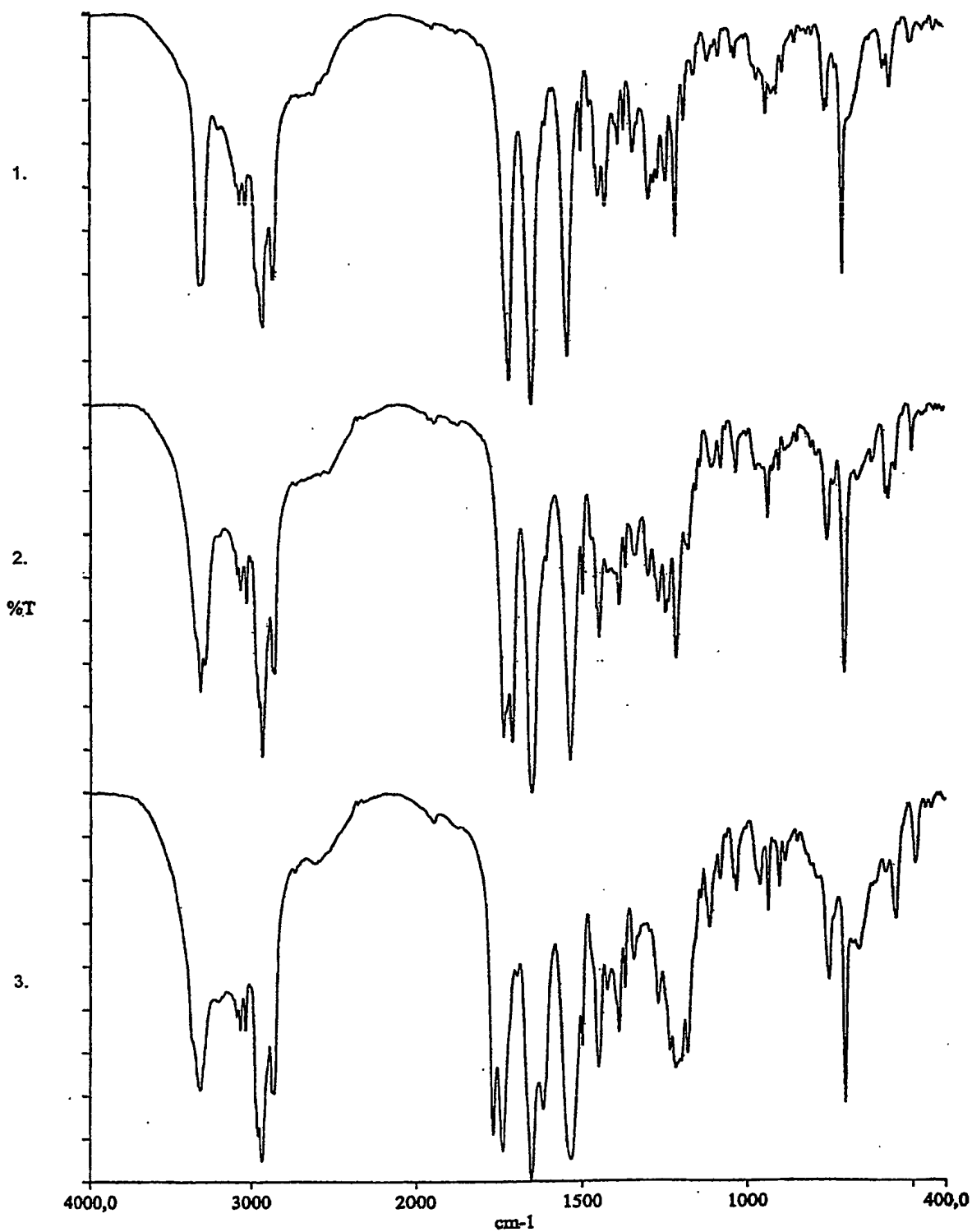
P0302174

2000 1500 1000 500

Richter Gedeon Rt.

# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/4

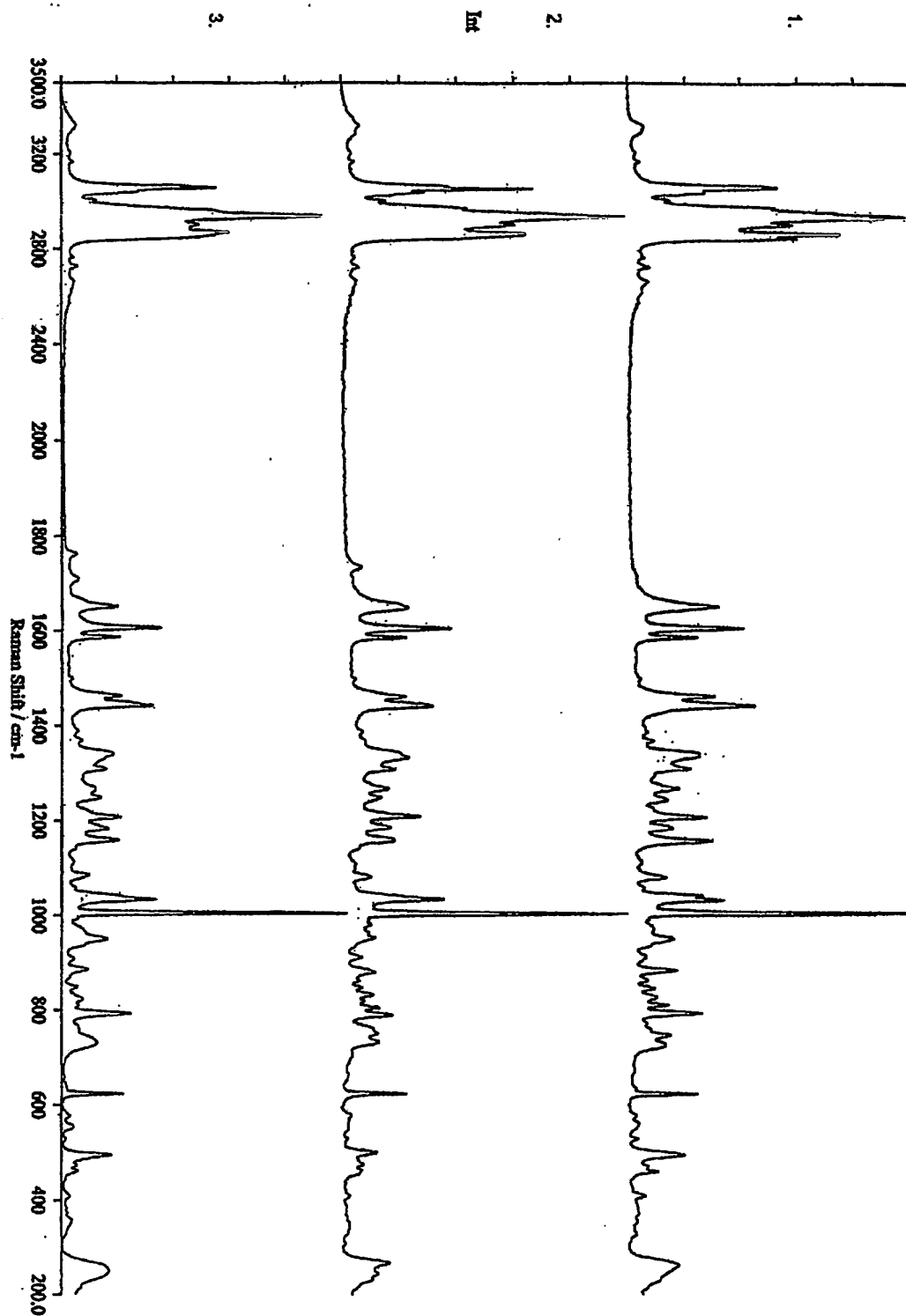


3. ábra

*R. Gedeon*  
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.

Richter Gedeon Rt.

4/4



4. ábra

*R. Gedeon*  
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.